

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 771 005
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)
(21) N° d' enregistrement national : 97 14428
(51) Int Cl⁶ : A 61 K 31/34 // (A 61 K 31/34, 31;445)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 18.11.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 21.05.99 Bulletin 99/20.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA SOCIETE PAR ACTIONS SIMPLIFIEE — FR.

(72) Inventeur(s) : CAMBORDE FRANCOISE, CLOAREC ALIX, NICOLAI ERIC et TEULON JEAN MARIE CHARLES.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

(54) NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE.

(57) La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé antagoniste NMDA.

Application: traitement de la douleur.

FR 2 771 005 - A1



La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique trouvant notamment application dans le traitement de la douleur et des 5 phénomènes inflammatoires.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de cyclooxygénase-2 et d'un composé antagoniste NMDA.

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) constituent une 10 nouvelle classe d'agents antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De tels composés ont par exemple été décrits dans les documents WO 94/15932, WO 96/03388 par la société GD Searle, WO 95/00501 par la société Merck & Frosst Canada Inc., WO 95/18799, WO 96/08482 par la société Merck & Co. ou encore FR 2747123, FR 2747124 par la société demanderesse.

15 Parmi les composés particulièrement préférés qui ont été décrits dans l'état de la technique, on peut citer notamment :

- le 5-bromo-2-[4-fluorophényl]-3[4-méthanesulfonylphényl]-thiophène connu sous le nom de code DuP 697 ;
- le 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)pyrazol-1-yl]-benzènesulfonamide connu sous la dénomination Celecoxib ;
- la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-dihydrofuran-2-one connu sous le nom de code UP 454-21.

D'une façon générale, ces composés présentent des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, ces dernières mises en évidence dans différents 25 modèles expérimentaux de douleurs inflammatoires.

Cependant, on sait que les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 sont inactifs ou très peu actifs dans les tests de douleurs aiguës non inflammatoires. Ainsi, Gans et al. J. Pharm. Exp. Ther. 1990 ; (254) : 180-187 ont montré que le produit DuP 697 précité est inactif dans le test à la phénylbenzoquinone chez la 30 souris.

Par ailleurs, on sait que l'activation des récepteurs N-méthyl d aspartate (NMDA) par les acides aminés neuroexcitateurs (asparte, glutamate) est impliquée dans certains processus douloureux ; des antagonistes NMDA possèdent une

activité antalgique mise en évidence sur de nombreux tests, y compris des tests de douleur chronique.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que l'association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé 5 antagoniste NMDA présente un effet analgésique significatif, à des doses où chacun des produits constitutifs de cette association est inactif ou très peu actif.

L'effet bénéfique de l'association conforme à la présente invention a été démontré aussi bien pour les modèles de douleur inflammatoire que pour les modèles de douleur aiguë non inflammatoire.

10 Les résultats obtenus ont montré que cette association présente une activité analgésique supérieure à celle de chacun de ces produits constitutifs utilisés seuls à la même dose.

15 L'effet de potentialisation ainsi démontré rend possible l'utilisation de faibles doses de chacun des produits constitutifs de l'association, en limitant ainsi leurs possibles effets secondaires.

De plus cette association permet le traitement de douleurs d'origines très variées chez un plus grand nombre de patients.

Avantageusement, l'association pharmaceutique conforme à la présente invention se présentera sous une forme appropriée pour une administration :

20 - par voie orale, comme par exemple, sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules ou de granulés ;

- par voie rectale, comme par exemple, sous forme de suppositoires ;

- par voie parentérale, comme par exemple, sous forme de préparations injectables ;

25 - par voie oculaire, comme par exemple, sous la forme de collyres ou de solutions ophtalmiques ;

- par voie transdermique ;

- par voie nasale, comme par exemple sous forme d'aérosols et sprays ;

- par voie auriculaire, comme par exemple sous forme de gouttes.

30 Une telle composition peut être préparée, selon des méthodes connues en soi, en incorporant le principe actif, constitué par l'association précitée, à des excipients habituellement utilisés tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps

gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

D'une façon générale, tout composé présentant une activité inhibitrice de la cyclooxygénase-2 peut être utilisé dans le cadre de la présente invention. De préférence, on utilisera des dérivés de diaryl méthylidène tétrahydrofurane tels que ceux décrits dans les demandes FR 2747123 et FR 2747124 de la société demanderesse incorporées ici par référence.

Un composé particulièrement préféré est la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-dihydrofuran-2-one connu sous le nom de code UP 454-21.

Parmi les composés antagonistes NMDA susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la présente invention, on citera en particulier le dextrométhorphane, la kétamine, la dizocilpine ou encore la phencyclidine.

On préférera tout particulièrement le dextrométhorphane, composé peu toxique et connu de longue date.

Avantageusement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présenteront sous forme de dose unitaire.

Dans l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, le rapport pondéral du composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 au composé antagoniste NMDA sera celui présentant la meilleure synergie entre les deux composés associés ; il sera compris pour la majorité des exemples entre 0,01 et 10 et sera de préférence de 0,1 à 3,5.

La dose journalière utilisable des différents composés constituant l'association pharmaceutique conforme à l'invention dépendra bien entendu, de l'état du patient à traiter.

Une dose journalière appropriée d'inhibiteur de cyclooxygénase-2 sera généralement comprise entre environ 50 mg et environ 500 mg.

Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention conviennent au traitement des phénomènes inflammatoires ainsi qu'au traitement de la douleur.

On peut citer par exemple leur utilisation dans le traitement de l'arthrite, notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte,

l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus érythémateux.

Ces compositions peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, 5 des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites.

Ces compositions peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement des inflammations gastro-intestinales, de la maladie de Crohn, des gastrites, des colites ulcérvatrices, la prévention du cancer, notamment 10 l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives, particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention de l'ischémie cérébrale, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématué.

Ces compositions peuvent enfin être utilisées dans le cadre du traitement des symptômes douloureux et en particulier des algies musculaires, articulaires ou 15 nerveuses, des douleurs dentaires, des zonas, des migraines, des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuses, ainsi qu'à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisée en ce qu'il consiste à administrer à ce mammifère une 20 quantité thérapeutiquement efficace d'une association d'un inhibiteur de cyclooxygénase-2 et d'un composé antagoniste NMDA telle que définie précédemment.

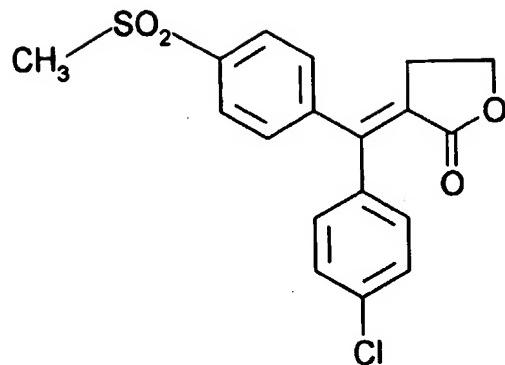
Ce procédé permet notamment de traiter les phénomènes inflammatoires et 25 la douleur.

25

Mise en évidence des propriétés analgésiques de l'association pharmaceutique conforme à l'invention

Pour mettre en évidence les propriétés analgésiques spécifiques de l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, on a réalisé 30 plusieurs essais pharmacologiques dont les protocoles expérimentaux et les résultats obtenus seront donnés ci-après.

Dans ces essais, le composé utilisé comme exemple d'inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 est le composé connu sous le nom de code UP 454-21 répondant à la formule générale suivante :



tandis que le composé utilisé comme antagoniste NMDA est le dextrométhorphane.

5 Les résultats obtenus pour ces essais ont été exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction douloureuse par rapport à un groupe témoin.

Essai n° 1 : test de l'arthrite au kaolin chez le rat

Une inflammation est induite par l'administration d'une suspension aqueuse 10 de kaolin à 10 % dans l'articulation tibio-fémorale du rat.

Les composés et l'association étudiée sont administrés par voie orale 30 minutes après l'injection de kaolin.

Le comportement douloureux spontané (gêne à la démarche) est alors coté 5 et 6 heures après l'injection de kaolin.

15 Les résultats obtenus ont été représentés à la figure 1 qui montre l'effet de potentialisation exercé par le dextrométhorphane sur le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

Essai n° 2 : test de pression de la patte dans le modèle d'hyperalgésie à la 20 carragénine

L'inflammation est induite chez le rat par administration plantaire d'une suspension de carragénine à 2 %.

3 heures après cette injection, une pression croissante est exercée sur la patte de l'animal.

25 Le seuil douloureux, exprimé en grammes, est alors noté.

Les composés et l'association étudiée sont administrés par voie orale une heure avant le test de pression de la patte.

Les résultats obtenus ont été représentés à la figure 2 qui montre l'effet de potentialisation exercé par le dextrométhorphane sur le composé inhibiteur de cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

On donnera maintenant plusieurs exemples de compositions pharmaceutiques selon l'invention :

EXEMPLES D'ASSOCIATIONS UP 454-21/DEXTROMÉTHORPHANE

10 **Exemple 1 : Gélule (taille n° 1)**

UP 454-21.....50 mg

Dextrométhorphane.....20 mg

Cellulose microcristalline.....100 mg

Hydroxypropylméthylcellulose.....10 mg

15 Stéarate de magnésium.....5 mg pour une gélule

Exemple 2 : Comprimé

UP 454-21.....50 mg

Dextrométhorphane.....20 mg

20 Cellulose microcristalline.....100 mg

Lactose.....100 mg

Hydroxypropylméthylcellulose.....10 mg

Stéarate de magnésium.....5 mg

Hydroxypropylcellulose.....50 mg pour un comprimé

25

Exemple 3 : Suppositoire

UP 454-21.....100 mg

Dextrométhorphane.....40 mg

30 Glycéride semi-synthétique (suppocire).....1.900 mg pour un suppositoire

Exemple 4 : Solution ophtalmique

UP 454-21.....0,1 %

Dextrométhorphane.....0,06 %

Huile de ricin (Cremophor EL).....5 %

Polysorbate 80..... 1 %
Eau ppi.....q.s.p. 100 %

Exemple 5 : Préparation injectable

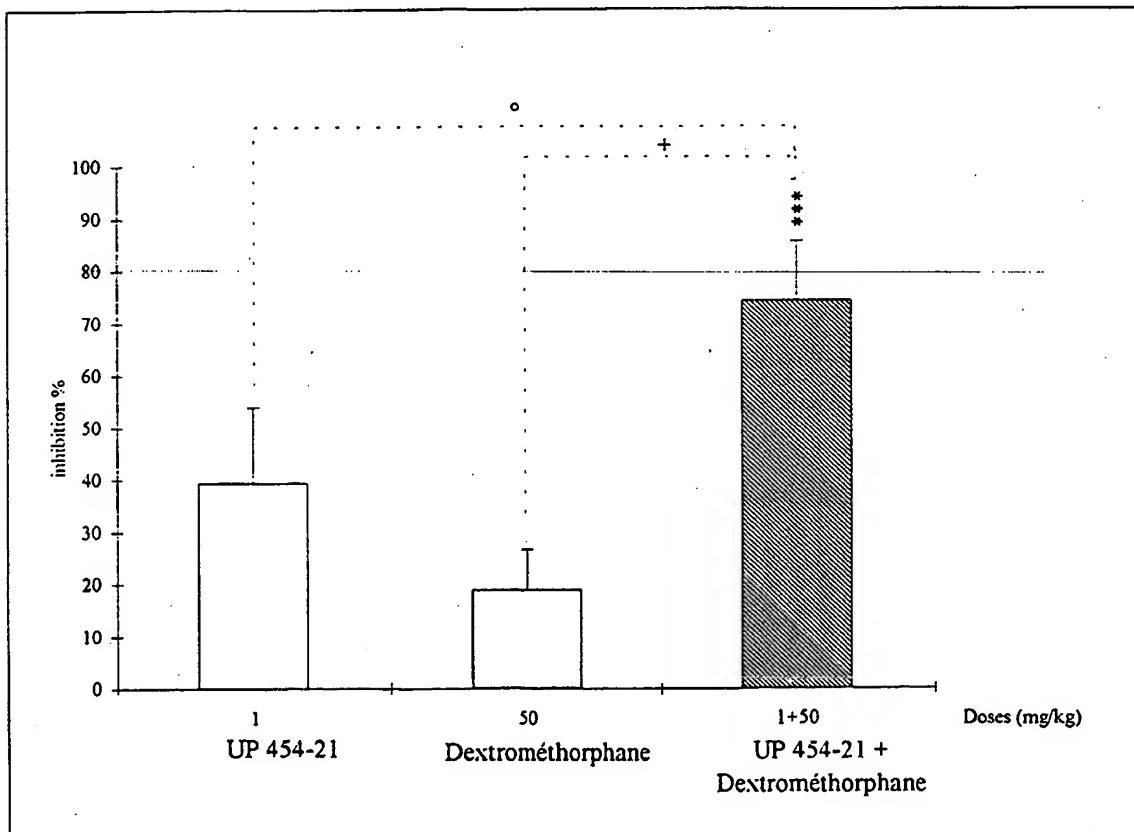
5 UP 454-21.....0,1 %
Dextrométhorphane..... 0,06 %
PEG 400..... 30 %
Alcool éthylique..... 10 %
Eau ppi.....q.s.p. 100 %

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé antagoniste NMDA .
5
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 est la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène] -dihydrofuran-2-one.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée
10 en ce que le composé antagoniste NMDA précité est choisi parmi le dextrométhorphane, la dizocilpine, la kétamine et la phencyclidine.
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, par voie parentérale, par voie rectale, par voie
15 oculaire, par voie transdermique, par voie nasale, par voie auriculaire.
5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport pondéral du composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 au composé antagoniste NMDA est choisi pour conduire à la meilleure synergie entre les deux composés associés et est compris de préférence entre environ 0,01 et environ 10 et sera de préférence de 0,1 à 3,5.
20
6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une dose unitaire contenant de 50 mg à 500 mg de composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2.

1/2

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21-dextrométhorphane
dans le test d'arthrite au kaolin chez le rat**



Test de Dunnett : *** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.001$

Test de Student:

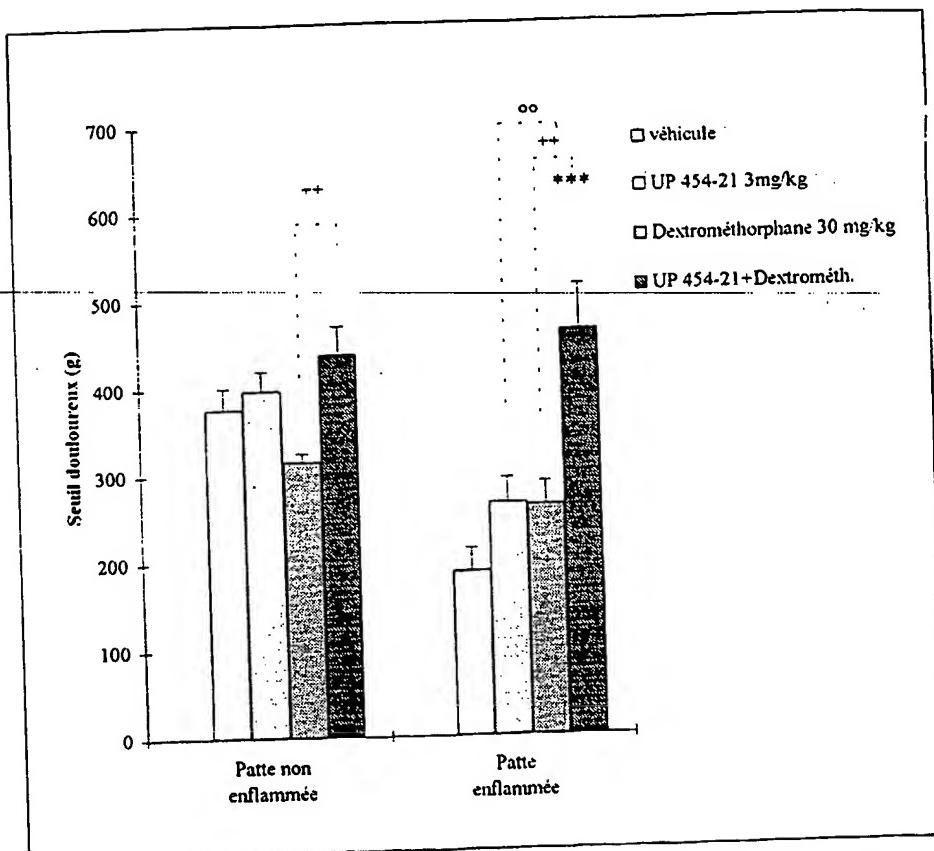
+ indique une différence significative entre l'association et le groupe dextrométhophane pour $p < 0.05$.

° indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour $p < 0.05$.

$n = 10$ par groupe.

FIG.1

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21-dextrométhorphané
dans le test d'hyperalgésie à la carragénine chez le rat**



Test de Dunnett : *** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p<0.001$
Test de Student: ++ indique une différence significative entre l'association et le groupe dextrométhorphané pour $p<0.01$.

oo indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour $p<0.01$.

n = 20 par groupe.

FIG.2

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
nationalFA 548848
FR 9714428

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée						
X	WO 96 19469 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BLACK CAMERON (CA); GRIMM ERICH (CA); LEG) 27 juin 1996 * abrégé * * page 22, ligne 33 - page 23, ligne 18 * ---	1,3,4						
X	WO 96 36623 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BLACK CAMERON (CA); GRIMM ERICH (CA); WAN) 21 novembre 1996 * abrégé * * page 21, ligne 7 - ligne 26 * ---	1,3,4						
X	US 5 552 422 A (GAUTHIER JACQUES Y ET AL) 3 septembre 1996 * colonne 9, ligne 25 - colonne 10, ligne 14 *	1,3,4						
X	US 5 521 213 A (PRASIT PETPIBOON ET AL) 28 mai 1996 * colonne 5, ligne 56 - colonne 6, ligne 22 *	1,3,4						
X	WO 96 31509 A (GLAXO GROUP LTD ;BESWICK PAUL JOHN (GB); CAMPBELL IAN BAXTER (GB);) 10 octobre 1996 * page 5, ligne 13 - page 7, ligne 32 *	1,3,4		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)				
X	WO 97 14691 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BELLEY MICHEL (CA); GAUTHIER JACQUES Y (C) 24 avril 1997 * page 42, ligne 11 - page 43, ligne 7 *	1,3,4		A61K				
X	WO 96 13483 A (MERCK FROSST CANADA INC ;ATKINSON JOSEPH G (CA); WANG ZHAOYIN (CA)) 9 mai 1996 * page 9, ligne 31 - page 10, ligne 29 *	1,3,4						
		-/-						
1	Date d'achèvement de la recherche		Examinateur					
	10 juillet 1998		Leherte, C					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 2px;"> CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 2px;"> T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 2px;"> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire </td> <td style="vertical-align: top; padding: 2px;"></td> </tr> </table>					CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant							
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire								

REPUBLIQUE FRANCAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
nationalFA 548848
FR 9714428

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 5 677 318 A (LAU CHEUK KUN) 14 octobre 1997 * colonne 7, ligne 3 - ligne 50 * ---	1,3,4
X	US 5 639 780 A (LAU CHEUK KUN ET AL) 17 juin 1997 * colonne 11, ligne 23 - ligne 59 * -----	1,3,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
1	Date d'achèvement de la recherche 10 juillet 1998	Examinateur Leherte, C
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-érotée P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)